

Das Verhalten von Kalium, Kalzium, Phosphat,
Chlorid, Natrium, Gesamteiweiss und Albumin
bei der extrakorporalen, vaskulären Perfusion
isolierter Dünndarmsegmente

von

Werner Kupfer

aus

Nürnberg

1980 № 386

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

Das Verhalten von Kalium, Kalzium, Phosphat,
Chlorid, Natrium, Gesamteiweiss und Albumin
bei der extrakorporalen, vaskulären Perfusion
isolierter Dünndarmsegmente

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Werner Kupfer

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. B. Husemann
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.1980

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S .

1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	
2.1. Operatives Vorgehen	2-3
2.2. Versuchsapparatur	4-5
2.3. Perfusionsflüssigkeit	6
2.4. Resorptionslösung	7
2.5. Ablauf des Versuches	8
2.6. Meßgrößen	9
3. Ergebnisse	
3.1. Beobachtungen während des Versuches	10
3.2. Elektrolyte	11-25
3.3. Proteine	26-31
4. Diskussion	
4.1. Methoden zum Studium der Resorptions- vorgänge im Darm	32-34
4.2. Probleme bei der vasculären Perfusion	
4.2.1. Ischämiezeit	35
4.2.2. Versuchsapparatur und Versuchsablauf	35-37
4.2.3. Lebensfähigkeit des Darmes	37-38
4.3. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse	39-44
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	46-58



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. E I N L E I T U N G

Für die postoperative Therapie einer ausgedehnten Dünndarmresektion ist die genaue Kenntnis der Lokalisation von Resorptionsvorgängen wichtig. Die extrakorporale, vaskuläre Perfusion isolierter Darmabschnitte ist eine in- vitro Methode, die geeignet ist, in- vivo Bedingungen nachzuahmen. Mit ihrer Hilfe kann man sich ein Bild vom Resorptionsgeschehen im Darm machen.

2. M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

2. 1. OPERATIVES VORGEHEN

Als Versuchstiere dienten männliche und weibliche Bastardhunde verschiedenen Alters mit einem Gewicht zwischen 25 und 55 kg.

Die nüchternen Tiere wurden in Trapanal- Lystheron¹ Narkose operiert. Durch einen Medianschnitt von ca. 20 cm Länge wurde die Bauchhöhle eröffnet und der gewünschte Darmabschnitt aufgesucht. Ein etwa 60 cm langes Stück Dünndarm wurde am proximalen und am distalen Ende mit Klammern markiert. Jetzt wurde der Hund mit 2 ml Iiquemin² (= 10 000 USP-E) heparinisiert, um eine Verstopfung in den Darmkapillaren nach Abklemmen der Mesenterialarterie zu verhindern. Diese wurde freipräpariert und mit einer möglichst weitleumigen Metallkanüle kanüliert. In den Kapillaren verbliebene Blutreste wurden mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült.

Nach anfänglicher Verwendung von Kochsalzlösung mit Raumtemperatur (21°C), gingen wir auf eine auf 4°C abgekühlte über. Dadurch erreichten wir, daß der Darm die anoxämische Phase besser überstand.

Die abführende Mesenterialvene und der Darm selbst wurden durchgetrennt und bis zum Anschluß an die Versuchsausrüstung in einer Schüssel mit physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt.

1. Byk Gulden Lomborg GmbH, Konstanz

2. Hoffmann- La Roche AG, Grenzach

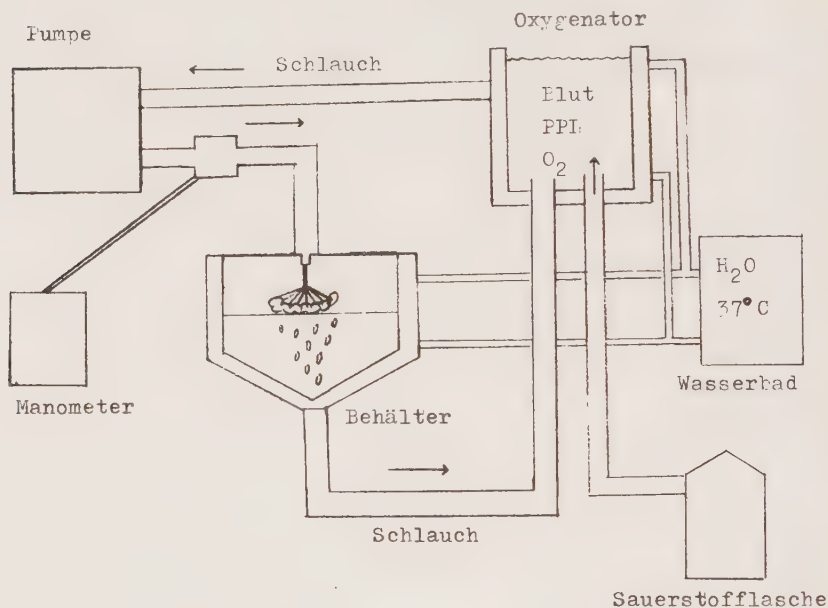
Das resezierte Darmsegment wurde an beiden Enden mit Fäden verschlossen, nachdem vorher die Resorptionslösung (2. 4.) eingebracht worden war.

Der so präparierte Darm wurde an die Versuchsaapparatur angeschlossen.

2. 2. VERSUCHSAPPARATUR

Abb. 1:

Schematische Darstellung der Versuchsapparatur.



Die Versuchsapparatur bestand aus folgenden Teilen (Abb. 1)

- einer Rollerpumpe, die die Funktion des Herzens übernahm und einen pulsierenden Blutstrom erzeugte. Durch Variieren der Umdrehungszahl konnte die durchfließende Blutmenge reguliert werden.
- einem Bubble- Flow- Oxygenator als " Lunge " und Blutreservoir. Hierin mündete die Sauerstoffversorgung. Außerdem wurden aus dem Oxygenator die Analysenproben entnommen.

- einem System von Silikonschläuchen, die als " Blutgefäße " den Transport der Perfusionslösung (2. 3.) übernahmen. Die Schläuche wurden möglichst kurz gewählt, um die durch Reibung an den Wänden und Verzweigungsstellen entstehende Hämolyse gering zu halten.
 - einem Perfusionsbehälter, in dem der Darm lag.
 - einem Druckmesser.
 - einer Sauerstoffflasche.
 - einem Wasserbad mit einer konstanten Temperatur von 37°C.
- Zwei davon ausgehende Schlauchsysteme heizten die Wandungen des Oxygenators und des Perfusionsbehälters auf ebenfalls 37°C auf. Dadurch herrschte für das Darmpräparat und für die Perfusionsflüssigkeit nahezu Körpertemperatur.

2. 7. PERFUSIONSFLÜSSIGKEIT

Als Perfusionsflüssigkeit diente eine 1:1 Mischung von heparinisiertem, autologen Hundeblut und pasteurisierter Plasma- Protein- Lösung¹. Als Hauptbestandteile enthielt diese PPL- Lösung:

- 4 g% humanes Protein (90% Albumin, ad 100% α - und β -Globuline)
- 3 g% Glucose

Durch Zugabe von 2 ml Liquemin 5000² (= 10 000 USP-E) wurden Gerinnungsvorgänge in den Darmkapillaren weitgehend verhindert.

Zur Spasmolyse wurde bei Bedarf, d. h. in etwa zweistündigem Abstand 1 ml Eupaverin forte³ im Oxygenerator beigemischt. Dies führte zur Reduktion des Gefäßwiderstandes und zur Drucksenkung und hob die anfangs vorhandene Motilität des Darmes auf.

Das Gesamtvolumen der Perfusionsflüssigkeit betrug in. 1500 ml und max. 2000 ml. Sie war blutisoton, hatte aber eine geringere Viskosität, wobei der Hämatokritwert bei 20 - 30 Vol.% lag.

1. Blutspendedienst des IRV, Wiesentheid

2. Hoffmann- La Roche AG, Grenzach

3. J. J. Leck AG, Darmstadt

2.4. RESORPTION DIET

Als Resorptionslösung verwendeten wir Berodiet¹ in breiiger Konsistenz. Diese bilanzierbare Diät besteht aus einer Protein-, einer Energie- und einer Vitamin-Mineral-Komponente in Pulverform, die mit aqua bidest. angerührt wurden. Bei 12 Versuchen (Nr. 6, 8- 18) wurden 90 ml Resorptionslösung angesetzt. Sie hatte folgende Zusammensetzung (Tab. 1).

Tab. 1:

Zusammensetzung der Resorptionslösung

Protein	14,15	g	Natrium	3	mval
Kohlenhydrate	30,5	g	Chlorid	2,7	mval
davon Glucose	2,9	g	Kalium	63	mval
Fett	6,6	g	Kalzium	31,8	mval
Vit. A	0,9	mg	Magnesium	14	mval
Vit. B 12	0,005	mg	Phosphat	31,5	mmol
Vit. C	75	mg			

Bei 10 Versuchen (Nr. 5, 7, 19- 26) betrug der Gesamtansatz nur 45 ml, d. h. die in Tab. 1 angegebenen Werte reduzierten sich um die Hälfte. Bei 6 Perfusionen (Nr. 21- 26) wurden außerdem 3- 4 ml Hundegalle und ein Frischeidotter zugeführt. Das Eiweißangebot erhöhte sich dadurch um 3,5 g (37).

1. Boehringer, Ingelheim

2. 5. ABLAUF DES VERSUCHES

Der Darm wurde in den Resorptionsbehälter gelegt und an den arteriellen Schenkel des Schlauchsystems angeschlossen. Die Pumpe versorgte das Präparat sogleich mit der bereits durchmischten und auf 37°C erwärmten Perfusionsflüssigkeit. Es traten sofort eine deutliche Gefäßzeichnung und eine rötliche Verfärbung des Darmes ein.

Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Pumpe wurde so eingestellt, daß der Druck im System nicht über 100 mm Hg stieg. Im Schnitt wurden 14 U/ min eingestellt, was einem Durchfluß (Flow) von 70- 80 ml/min Perfusionsflüssigkeit entsprach und somit eine ausreichende Blutversorgung gewährleistete (35, 73). Anschließend wurde eine Analysenprobe genommen, die zur Bestimmung der Ausgangswerte diente. Weitere Proben wurden nach einer halben, nach einer, nach zwei, drei usw. Stunden entnommen.

Um eine Austrocknung des Darmpräparates zu verhindern benetzten wir es im Bedarfsfall mit Elomel¹. Der O₂- Flow im Oxygenator betrug 11/ min. Im Mittel dauerte ein Versuch 4 Stunden (max. 7 Std.). Am Ende wurde das Volumen des Darminhaltes gemessen.

1. Boehringer, Mannheim

2. 6. VERSUCHSREIHE

Insgesamt wurden 26 Versuche durchgeführt, von denen 6 wegen bereits am Versuchsbeginn auftretender starker Hämolyse nicht ausgewertet wurden. Die übrigen verteilen sich wie folgt:

6 obere Dünndarmabschnitte (proximales Jejunum)

7 mittlere Dünndarmabschnitte (Übergang Jejunum- Ileum)

7 untere Dünndarmabschnitte (terminales Ileum)

Der Einfachheit halber werden nachfolgend nur noch die Begriffe " oberer ", " mittlerer ", " unterer " Dünndarm verwendet.

2 ordnungsgemäß durchgeführte Versuche mit mittleren Dünndarmabschnitten (Nr. 16, 17) zeigten für alle gemessenen Parameter denselben atypischen Verlauf, so daß die Vermutung nahe lag, daß die beiden Versuche mit einem systematischen Fehler behaftet waren. Sie wurden daher nicht zur Mittelwertsbestimmung herangezogen.

Die Meßergebnisse von Kalium, Kalzium, anorg. Phosphat, Chlorid, Natrium, Albumin und Gesamteiweiß werden in dieser Arbeit ausgewertet.

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Mittelwertsbildung wurden für den oberen Dünndarm 6, für den mittleren 5 und für den unteren 7 Versuche herangezogen. Die Natriumwerte des Versuches 18 und die Albuminwerte der Versuche 5 und 18 wurden vom Labor nicht ausgedruckt.

3. 1. BEOBSACHTUNGEN WÄHREND DES VERSUCHES

Es zeigte sich während des Versuchsablaufes, daß der Druck im Schnitt die ersten 3 Stunden ziemlich konstant blieb, um dann stetig anzusteigen.

Parallel zu dem Druckanstieg beobachteten wir eine Steigerung der Hämolyse im Serum, das wir durch Zentrifugieren aus den Analysenproben gewannen.

Morphologisch zeigte der Darm nach 3 Stunden noch eine gute Gefäßzeichnung und war rosa gefärbt. Danach breitete sich mehr oder weniger schnell eine livide Verfärbung von den Enden her über den ganzen Darm aus.

Die Hyperosmolarität der Resorptionslösung führte zu einer Vermehrung des Darminhaltes bis auf das 10 fache seines Ausgangswertes.

Die nach dem Auftreten dieser Phänomene erhaltenen Meßergebnisse entsprechen somit nicht mehr physiologischen Bedingungen.

3. 2. ELEKTROLYTE

Die Mittelwertskurven für Kalium zeigen bei allen drei Darmabschnitten einen deutlichen Anstieg (Abb. 3). Alle drei Darmabschnitte weisen einen nahezu identischen Kurvenverlauf auf (Abb. 3/ Tab. 3). In der ersten Stunde findet man einen steilen Anstieg, der sich anschließend etwas abflacht. Die 4- Stundenwerte müssen mit als Folge der verstärkt auftretenden Hämolyse gesehen werden.

Vergleicht man das Resorptionsgeschehen nach 3 Stunden, so zeigt sich, daß der mittlere Darmabschnitt die größte Resorptionsleistung erbringt, während der untere 91% und der obere 89% davon erreichen (Abb. 2/ Tab. 2).

Tab. 2:

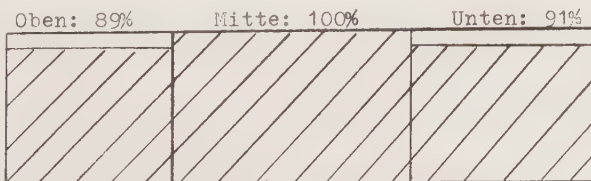
Durchschnittliche Zunahme des Serum- Kalium- Spiegels während 3 Stunden. Angaben in mval/ l.

	$\bar{x}$ nach 0 Std.	$\bar{x}$ nach 3 Std.	$\Delta \bar{x}$
Oben:	2,67	6,36	3,69 $\hat{=}$ 89%
Mitte:	2,74	6,90	4,16 $\hat{=}$ 100%
Unten:	3,13	6,92	3,79 $\hat{=}$ 91%

Somit ergibt sich folgende Resorptionstopographie für Kalium

Abb. 2:

Schematische Darstellung für die Resorption von Kalium nach 3 Std. Der höchste Wert wurde gleich 100% gesetzt.



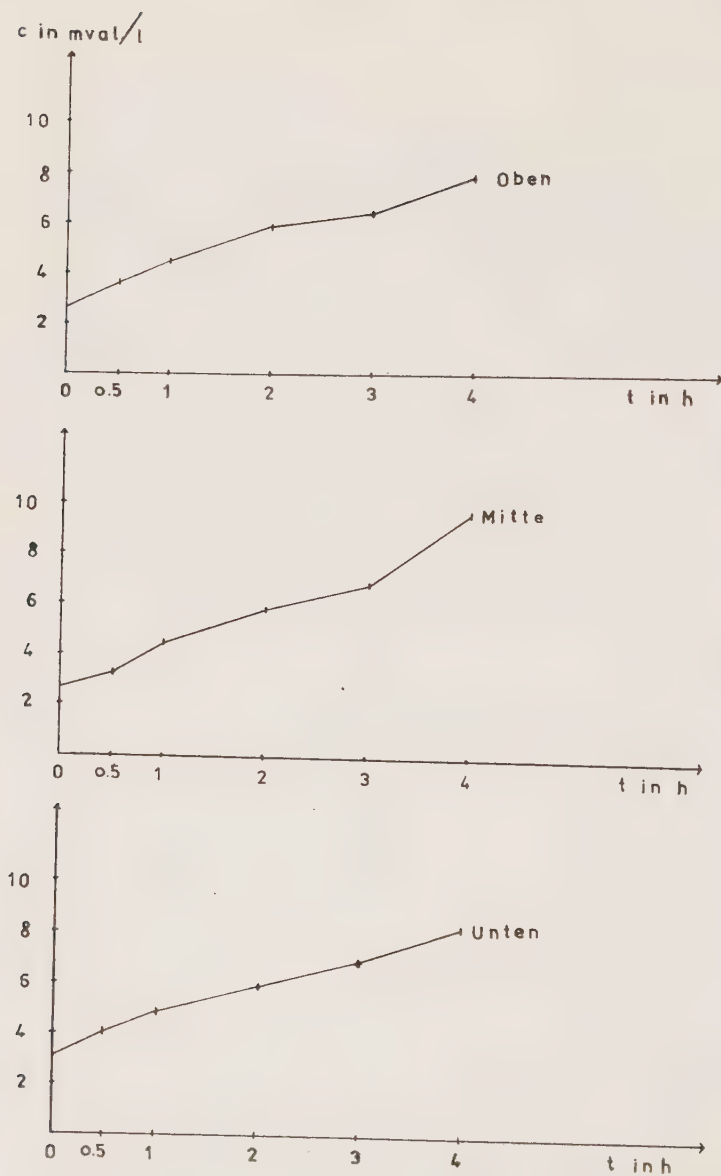


Abb. 3:

Kalium- Konzentration im Perfusat. Angabe der Mittelwerte.

Oberer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	7	11	12	13	21	22	$\bar{x}$
0 Std.	3,4	2,5	3,1	2,3	2,8	1,9	2,67
0,5 "	4,0	3,9	4,4	3,6	3,3	2,5	3,62
1 "	4,5	4,6	5,2	4,7	4,1	3,9	4,50
2 "	5,9	5,9	7,2	5,2	5,4	5,9	5,92
3 "	6,6	6,3	-	5,7	5,9	7,3	6,36
4 "	-	9,7	-	-	6,2	7,6	7,82

Mittlerer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	10	14	15	22	25	$\bar{x}$
0 Std.	2,7	2,8	3,6	2,1	2,5	2,74
0,5 "	2,8	3,3	4,9	2,6	3,1	3,34
1 "	4,6	4,3	6,4	3,2	3,8	4,46
2 "	5,9	6,7	8,0	3,7	4,9	5,84
3 "	8,7	7,9	8,9	4,6	4,4	6,90
4 "	14,1	-	-	-	5,2	9,70

Unterer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	5	6	18	19	20	24	26	$\bar{x}$
0 Std.	2,5	3,4	6,1	2,3	2,5	2,6	2,5	3,12
0,5 "	2,8	5,9	6,8	3,7	3,3	3,5	2,6	4,09
1 "	3,6	7,5	6,9	4,7	4,3	4,4	2,3	4,89
2 "	5,0	4,4	6,9	4,0	5,0	5,1	6,0	5,90
3 "	6,1	8,4	-	8,4	5,7	6,0	-	6,92
4 "	7,0	8,9	-	9,6	7,4	-	-	8,23

Tab. 3:

Meßwerte und Mittelwerte für Valium in mval/l

Ein deutlicher Anstieg der Resorptionskurven für Kalzium ist nur beim oberen Darmabschnitt festzustellen. Ab einer halben Stunde steigt die Kurve kontinuierlich an, wobei der 4- Stunden- Wert um 0,6 mval/ l über dem Ausgangswert liegt (Abb. 5/ Tab. 5). Die Mittelwerte des mittleren und des unteren Darmabschnittes schwanken dagegen in engen Grenzen (0,1 mval/ l) um ihren Ausgangswert. Der deutliche Anstieg des 4- Stunden- Wertes beim mittleren Darmabschnitt ist als Folge der verstärkt auftretenden unphysiologischen Bedingungen zu sehen.

Nach 3 Stunden ergibt sich folgendes Resorptionsgeschehen (Abb. 4/ Tab. 4):

Tab. 4:

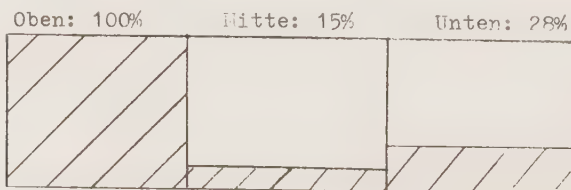
Durchschnittliche Zunahme des Serumkalziumspiegels nach 3 Std. Angaben in mval/ l.

	$\bar{x}$ nach 0 Std.	$\bar{x}$ nach 3 Std.	$\Delta \bar{x}$
Oben:	3,01	3,40	0,39 $\hat{=}$ 100%
Mitte:	3,12	3,18	0,06 $\hat{=}$ 15%
Unten:	3,15	3,26	0,11 $\hat{=}$ 28%

Somit erhält man nach 3 Stunden folgende Resorptionstopographie (Abb.4):

Abb. 4:

Schematische Darstellung der Resorption von Kalzium nach 3 Std. Der höchste Wert wurde gleich 100% gesetzt.



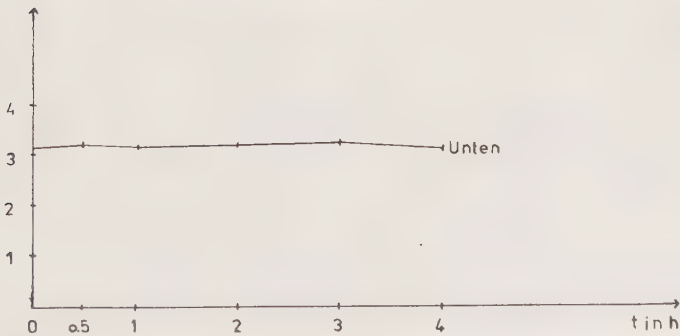
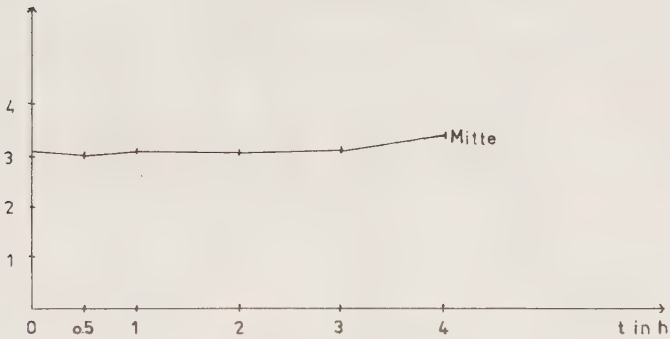
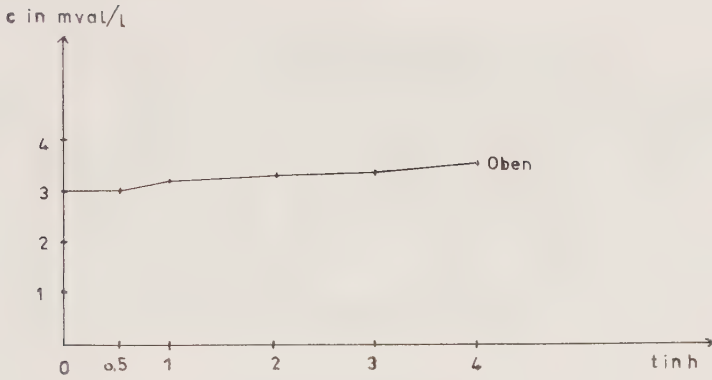


Abb. 5:

Kalzium- Konzentration im Perfusat. Angabe der Mittelwerte.

Oberer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	7	11	12	13	21	22	$\bar{x}$
0 Std.	2,9	3,1	3,0	3,3	3,4	2,4	3,02
0,5 "	3,0	3,1	3,0	3,4	3,3	2,4	3,03
1 "	3,1	3,2	3,1	3,5	3,4	3,1	3,23
2 "	3,2	3,3	3,3	3,5	3,5	3,3	3,25
3 "	3,2	3,4	-	3,6	3,6	3,2	3,40
4 "	-	3,5	-	-	3,7	3,6	3,60

Mittlerer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	10	14	15	23	25	$\bar{x}$
0 Std.	3,3	3,2	3,1	2,9	3,1	3,12
0,5 "	3,2	3,1	3,2	2,8	3,0	3,06
1 "	3,3	3,3	3,2	2,9	2,9	3,12
2 "	3,3	3,3	3,3	2,9	2,7	3,10
3 "	3,3	3,3	3,5	3,1	2,7	3,18
4 "	3,7	-	4,1	-	2,5	3,43

Unterer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	5	6	18	19	20	24	26	$\bar{x}$
0 Std.	3,0	3,4	3,1	2,9	3,1	3,2	3,4	3,16
0,5 "	3,0	3,7	3,3	3,0	3,1	3,4	3,1	3,23
1 "	3,2	3,4	3,4	3,0	3,1	3,3	2,9	3,19
2 "	3,2	3,3	3,3	3,2	2,9	3,3	3,4	3,23
3 "	3,2	3,6	-	3,3	3,0	3,2	-	3,26
4 "	2,8	3,2	-	3,4	3,1	-	-	3,13

Tab. 5:

Meßwerte und Mittelwerte für Kalzium in mval/ l

Für anorganisches Phosphat hat die Mittelwertskurve des oberen Darmabschnittes die geringste Anstiegssteilheit (Abb. 7). Während der ersten Stunde steigt sie dabei noch relativ steil an, um anschließend abzuflachen. Beim mittleren Darmabschnitt ist bis 3 Stunden ein stetiger Anstieg zu beobachten. Der extrem hohe 4- Stundenwert ist eine Folge auftretender unphysiologischer Bedingungen. Den größten Anstieg zeigt die Kurve für den unteren Darmabschnitt. Nach 3 Stunden erbringt der untere Darmabschnitt die höchste Resorptionsleistung, während der mittlere 78% und der obere 56% davon erreichen (Abb.6/ Tab.6).

Tab. 6:

Durchschnittliche Zunahme der Phosphatkonzentration nach 3 Std. Angaben in mg/ 100 ml.

	$\bar{x}$ nach 0 Std.	$\bar{x}$ nach 3 Std.	$\Delta\bar{x}$
Oben:	1,75	2,54	0,79 $\hat{=}$ 56%
Mitte:	1,88	2,98	1,10 $\hat{=}$ 78%
Unten:	1,76	3,18	1,42 $\hat{=}$ 100%

Es ergibt sich folgende Resorptionstobographie nach 3 Std.:

Abb. 6:

Schematische Darstellung der Resorption von Phosphat nach 3 Std. Der höchste Wert wurde gleich 100% gesetzt.

Oben: 56% Mitte: 78% Unten: 100%



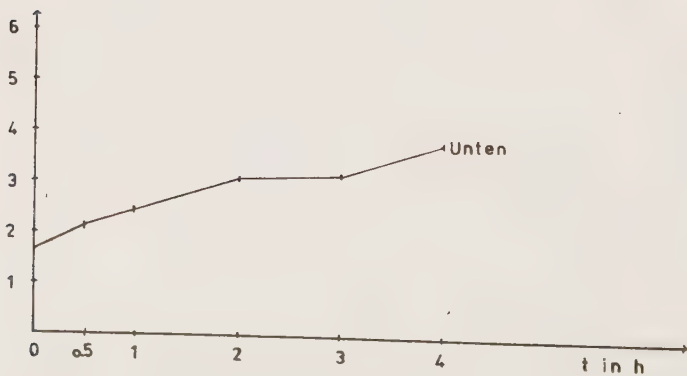
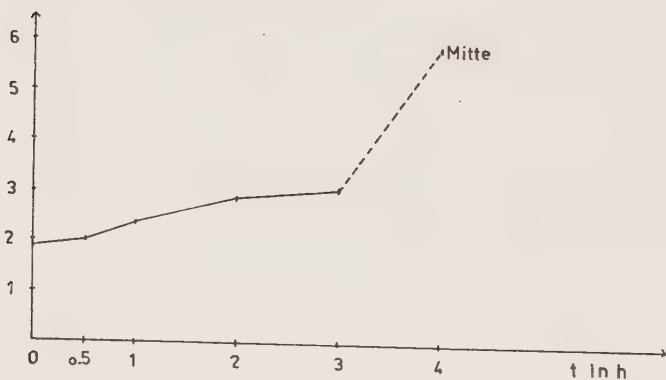
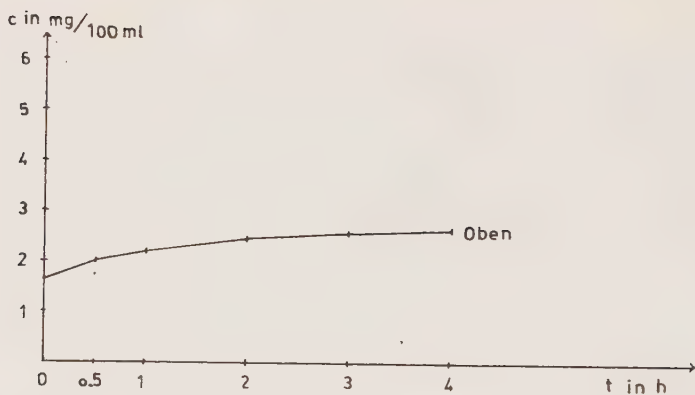


Abb. 7:

Phosphat- Konzentration im Perfusat. Angabe der Mittelwerte.

Oberer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	7	11	12	13	21	22	$\bar{x}$
0 Std.	3,0	1,8	1,7	1,7	1,8	0,5	1,75
0,5 "	3,4	2,2	1,3	2,3	1,8	0,9	1,98
1 "	3,3	2,4	1,5	2,6	2,1	1,3	2,20
2 "	3,7	1,8	2,5	2,1	2,2	2,4	2,45
3 "	3,9	1,7	-	2,3	2,2	2,6	2,54
4 "	-	2,8	-	-	2,1	3,0	2,63

Mittlerer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	10	14	15	23	25	$\bar{x}$
0 Std.	2,3	1,9	2,1	1,2	1,9	1,88
0,5 "	2,1	2,0	2,4	1,2	2,0	1,94
1 "	2,8	2,5	2,9	1,3	2,2	2,34
2 "	3,3	2,9	3,7	1,4	2,6	2,78
3 "	4,3	3,5	3,4	1,3	2,4	2,98
4 "	8,3	-	6,6	-	2,7	5,87

Unterer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	5	6	18	19	20	24	26	$\bar{x}$
0 Std.	1,3	1,7	3,2	1,9	1,5	1,4	1,3	1,76
0,5 "	1,4	3,0	3,5	2,7	1,6	1,6	1,2	2,14
1 "	1,5	3,8	3,5	3,3	2,2	1,8	1,1	2,46
2 "	1,8	3,8	3,3	4,5	2,2	2,1	3,9	3,09
3 "	2,1	4,5	-	4,4	2,3	2,6	-	3,18
4 "	2,8	4,5	-	4,9	3,1	-	-	3,83

Tab. 7:

Meßwerte und Mittelwerte für Phosphat in mg/ 100 ml

Die Chlorid- Resorptionskurve des oberen Darmabschnittes zeigt während der ersten Stunde einen deutlichen Anstieg, verläuft danach jedoch nahezu parallel zur Abszisse weiter (Abb. 9). Die Kurve für den mittleren Abschnitt steigt bis zum 2- Stundenwert an, um dann flach auszulaufen. Der untere Darmabschnitt zeigt einen Anstieg nach 1 Std., sinkt dann beim 2- Stundenwert wieder etwas ab, um dann nach 3 Std. noch einmal anzusteigen. Auch hier dürfte der atypische 4- Stundenwert unphysiologischen Bedingungen zuzuschreiben sein. Nach 3 Stunden ergibt sich folgende Resorptionstopographie (Abb. 8/ Tab. 8).

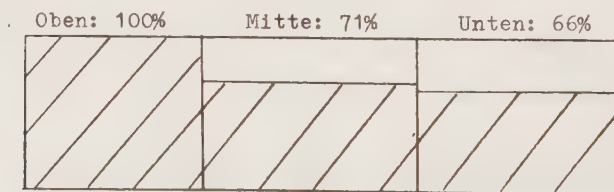
Tab. 8:

Durchschnittliche Zunahme der Chlorid- Konzentration nach 3 Std. Angaben in mval/ l.

	$\bar{x}$ nach 0 Std.	$\bar{x}$ nach 3 Std.	$\Delta \bar{x}$
Oben:	40,2	46,4	6,2 $\cong$ 100%
Mitte:	46,8	51,2	4,4 $\cong$ 71%
Unten:	44,1	48,2	4,1 $\cong$ 66%

Abb. 8:

Schematische Darstellung der Resorption von Chlorid nach 3 Std. Der höchste Wert wurde gleich 100% gesetzt.



c in mval/l

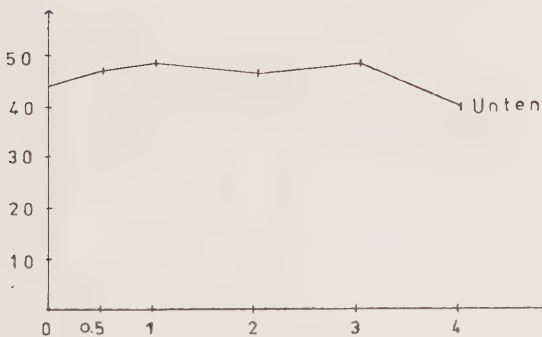
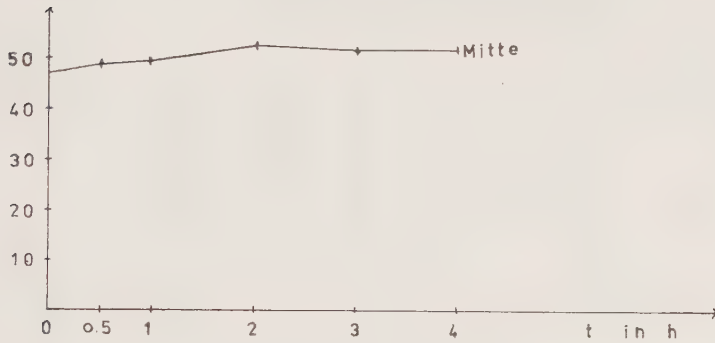
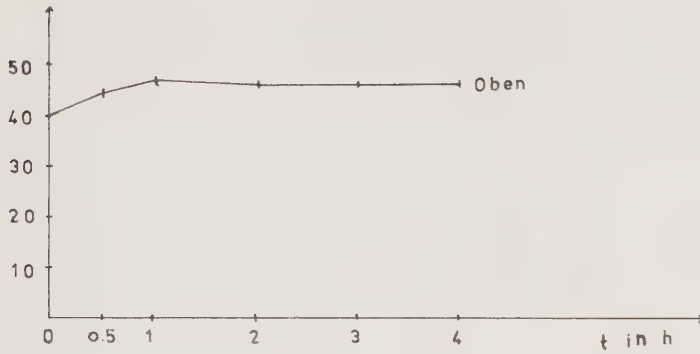


Abb. 9:

Chlorid- konzentration im Perfusat. Angabe der Mittelwerte.

Oberer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	7	11	12	13	21	22	$\bar{x}$
0 Std.	63	70	33	34	51	30	40,2
0,5 "	68	33	54	34	15	33	44,5
1 "	64	42	48	34	46	48	47,0
2 "	68	38	45	34	42	51	46,3
3 "	66	33	-	43	43	47	46,4
4 "	-	36	-	-	42	62	46,7

Mittlerer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	10	14	15	23	25	$\bar{x}$
0 Std.	43	49	45	59	38	46,8
0,5 "	43	48	44	58	51	48,8
1 "	45	50	45	55	56	50,2
2 "	45	48	45	55	70	52,6
3 "	45	46	42	59	64	51,2
4 "	35	-	41	-	78	51,3

Unterer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	5	6	18	19	20	24	26	$\bar{x}$
0 Std.	52	46	35	34	51	45	46	44,1
0,5 "	49	45	39	40	53	50	55	47,3
1 "	51	38	39	41	57	59	57	48,9
2 "	47	32	36	39	48	62	63	46,7
3 "	46	36	-	41	55	63	-	48,2
4 "	39	32	-	37	51	-	-	39,8

Tab. 9: -

Bewerte und Mittelwerte für Chlorid in mval/l

Die Resorptionskurve für Natrium zeigt beim oberen Darmabschnitt einen flachen, doch kontinuierlichen Anstieg um 13 mval/ l (Abb. 11/ Tab. 11). Für den mittleren Abschnitt ist ein Anstieg nur bis zum 2- Std.- Wert ausgeprägt. Die Kurve für der unteren Darmabschnitt schwankt lediglich um ± 5 mval/ l um ihren Ausgangswert, wobei der Endwert nach 4 Stunden sogar knapp darunter liegt (Tab. 11). Vergleicht man das Resorptionsgeschehen nach 3 Stunden, so ergibt sich folgende Resorptionstopographie (Abb. 10/ Tab. 10):

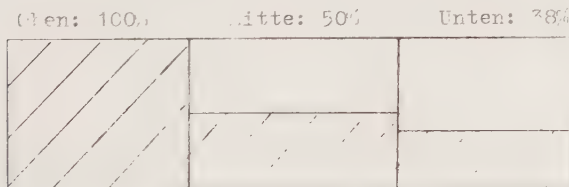
Tab. 10:

Durchschnittliche Zunahme der Natrium- Konzentration nach 3 Std. Angabe in mval/ l.

	$\bar{x}$ nach 0 Std.	$\bar{x}$ nach 3 Std.	$\Delta \bar{x}$
Oben:	98	106	8 $\hat{=}$ 100%
Mitte:	106	110	4 $\hat{=}$ 50
Unten:	103	106	3 $\hat{=}$ 38

Abb. 10:

Schematische Darstellung der Resorption von Natrium nach 3 Std. Der höchste Wert wurde gleich 100% gesetzt.



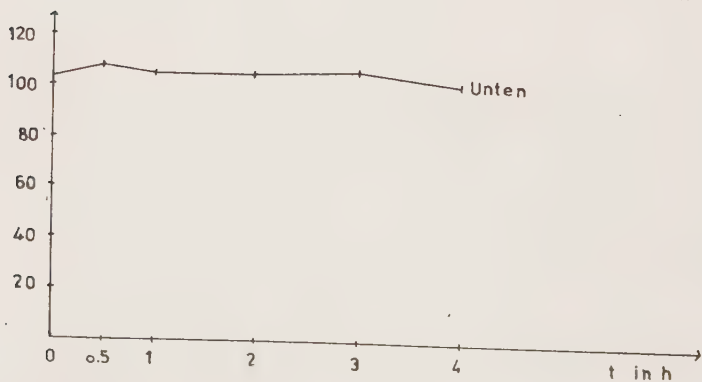
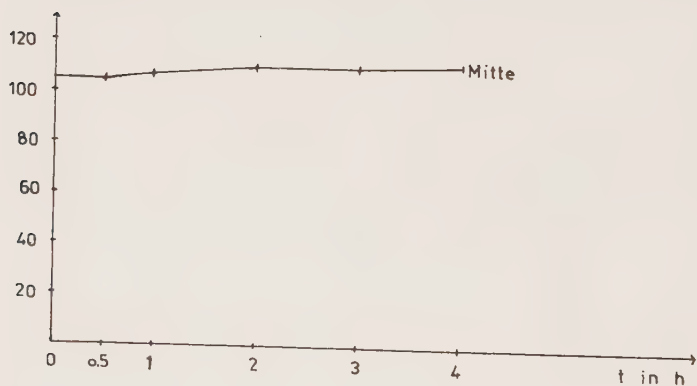
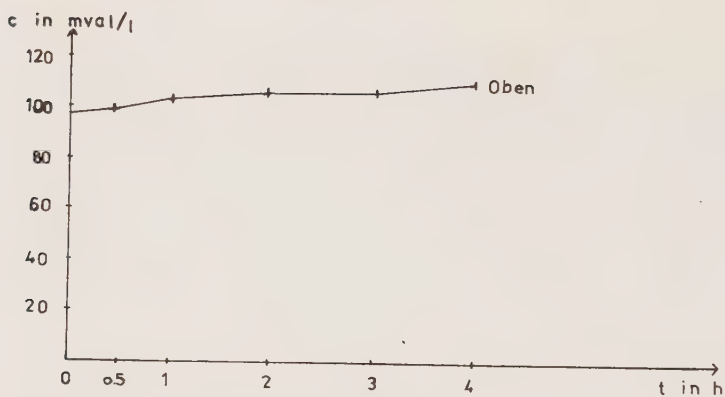


Abb. 11: -

Natrium- Konzentration im Perfusat. Angabe der Mittelwerte.

Oberer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	7	11	12	13	21	22	$\bar{x}$
0 Std.	110	97	97	97	106	83	98
0,5 "	112	99	104	96	105	83	100
1 "	110	99	105	97	106	105	104
2 "	116	105	106	99	107	108	107
3 "	117	101	-	99	108	107	106
4 "	-	109	-	-	111	112	111

Mittlerer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	10	14	15	23	25	$\bar{x}$
0 Std.	105	105	103	116	103	106
0,5 "	103	103	103	112	108	106
1 "	105	105	103	116	112	108
2 "	105	106	105	112	119	109
3 "	104	106	109	118	115	110
4 "	99	-	109	-	126	111

Unterer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	5	6	18	19	20	24	26	$\bar{x}$
0 Std.	-	105	-	95	102	106	109	103
0,5 "	-	113	-	98	104	111	113	108
1 "	103	102	-	98	105	114	109	105
2 "	104	98	-	106	97	114	117	105
3 "	105	107	-	104	106	113	-	106
4 "	97	98	-	105	104	-	-	101

T b. 11: -

Lebwerte und Mittelwerte für Leber und Galle

3. 3. PROTEINE

Die Resorptionskurve von Gesamteiweiß für den oberen Darmabschnitt zeigt nach 3 Stunden einen sichtbaren Anstieg (Abb. 13/ Tab. 13). Für den atypischen 4- Stunden- Wert sind wieder unphysiologische Bedingungen mitverantwortlich. Die Werte für den mittleren Darmabschnitt schwanken lediglich um maximal 0,11 g% um ihren Ausgangswert (Tab. 13). Einen flachen, aber doch sichtbaren Anstieg weist die Kurve für den unteren Darmabschnitt auf. Vergleicht man die Resorptionskapazität der einzelnen Abschnitte nach 3 Stunden, so erhält man folgende Resorptionstopographie (Abb. 12/ Tab. 12).

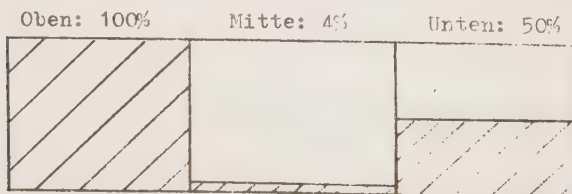
Tab. 12:

Durchschnittliche Zunahme der Gesamteiweiß- Konzentration nach 3 Std. Angabe in g/ 100 ml.

	$\bar{x}$ nach 0. Std.	$\bar{x}$ nach 3 Std.	$\Delta \bar{x}$
Oben:	4,30	4,80	0,50 $\hat{=}$ 100%
Mitte:	4,32	4,34	0,02 $\hat{=}$ 4%
Unten:	4,41	4,66	0,25 $\hat{=}$ 50%

Abb. 12:

Schematische Darstellung der Resorption von Gesamteiweiß nach 3 Stunden. Der höchste Wert wurde gleich 100% gesetzt.



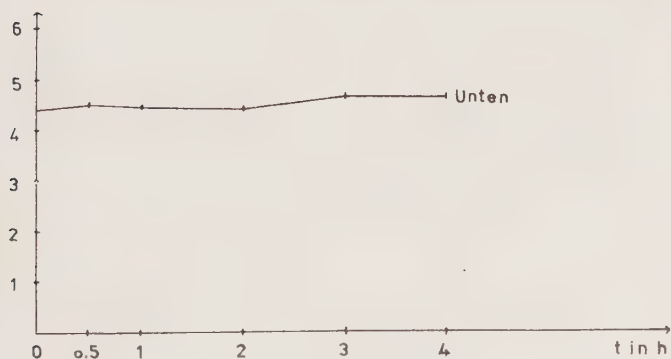
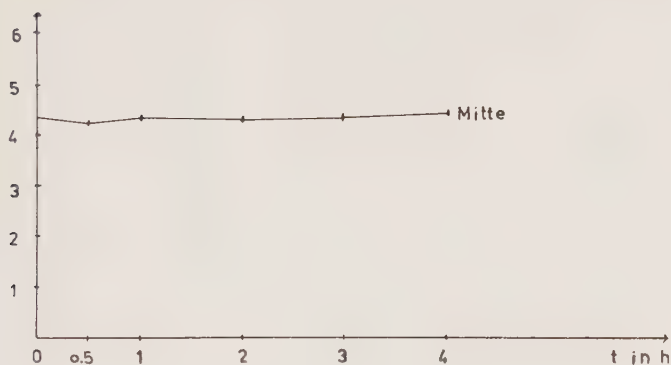
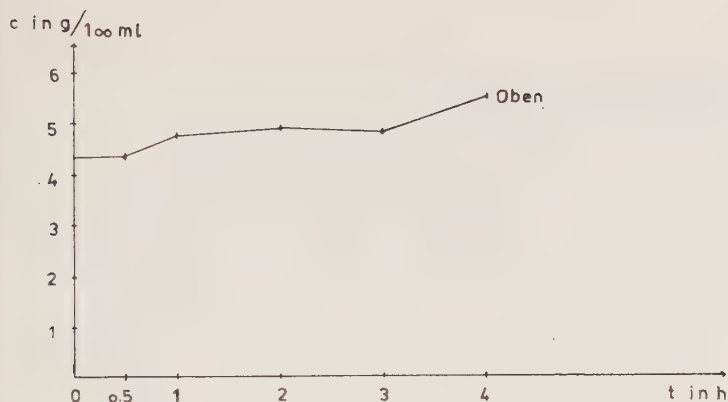


Abb. 12: _

Gesamteiweiß- Konzentration im Perfusat. Angabe der Mittelwerte.

Oberer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	7	11	12	13	21	22	$\bar{x}$
0 Std.	3,6	4,4	4,8	4,6	4,9	3,7	4,23
0,5 "	3,8	4,4	4,6	4,8	4,9	3,6	4,35
1 "	4,0	4,8	5,0	5,1	4,9	4,7	4,75
2 "	4,1	4,5	5,1	5,1	5,1	5,0	4,88
3 "	4,1	4,7	-	5,1	5,2	4,9	4,80
4 "	-	5,2	-	-	5,4	6,0	5,53

Mittlerer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	10	14	15	22	25	$\bar{x}$
0 Std.	4,6	4,6	4,4	3,8	4,2	4,32
0,5 "	4,5	4,5	4,5	3,7	4,0	4,24
1 "	4,5	4,7	4,6	3,9	4,0	4,34
2 "	4,5	4,9	4,7	3,7	3,6	4,30
3 "	4,7	4,7	4,8	3,9	3,6	4,34
4 "	4,1	-	5,1	-	3,4	4,42

Unterer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	16	17	18	19	20	24	26	$\bar{x}$
0 Std.	3,9	4,6	3,6	4,4	5,5	4,1	4,0	4,41
0,5 "	4,0	5,1	3,9	4,4	5,5	4,2	4,5	4,51
1 "	4,1	4,7	4,0	4,4	5,5	4,3	4,2	4,47
2 "	4,4	4,6	4,0	4,5	5,2	3,9	4,2	4,41
3 "	4,5	4,0	-	4,5	5,4	4,0	-	4,65
4 "	3,0	4,5	-	4,0	5,6	-	-	4,65

Tab. 13: -

Gewerte und Mittelwerte für Gesamteiweiß in g/ 100 ml

Ein sichtbarer Anstieg der Resorptionskurven für Albumin kann nur beim oberen Darmabschnitt beobachtet werden (Abb. 15/ Tab. 15). Die beiden anderen Abschnitte schwanken lediglich um maximal 0,1 g% um ihre Ausgangswerte. Nach 3 Stunden liegt folgende Resorptionstopographie vor (Abb. 14/ Tab. 14).

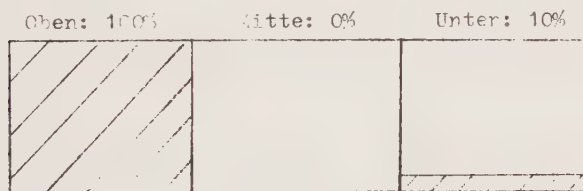
Tab. 14:

Durchschnittliche Zunahme der Albumin- Konzentration nach 3 Std. Angabe in g/ 100 ml.

	$\bar{x}$ nach 0 Std.	$\bar{x}$ nach 3 Std.	$\Delta \bar{x}$
Ober:	3,35	3,64	0,29 $\hat{=}$ 100%
Mitte:	3,38	3,32	-0,06 $\hat{=}$ 0%
Unten:	3,30	3,33	0,03 $\hat{=}$ 10%

Abb. 14:

Schematische Darstellung der Resorption von Albumin nach 3 Std. Der höchste Wert wurde gleich 100% gesetzt.



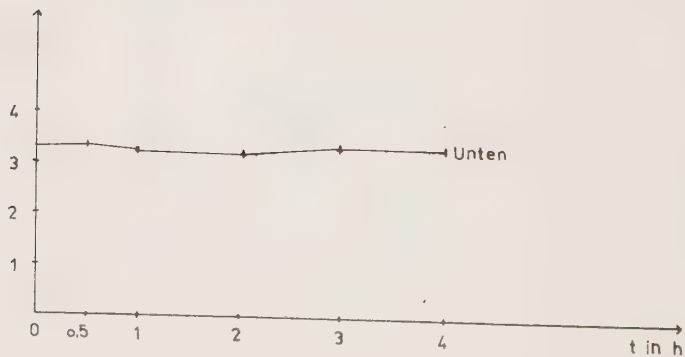
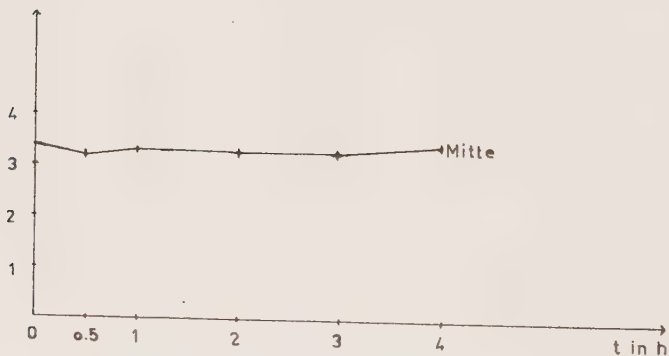
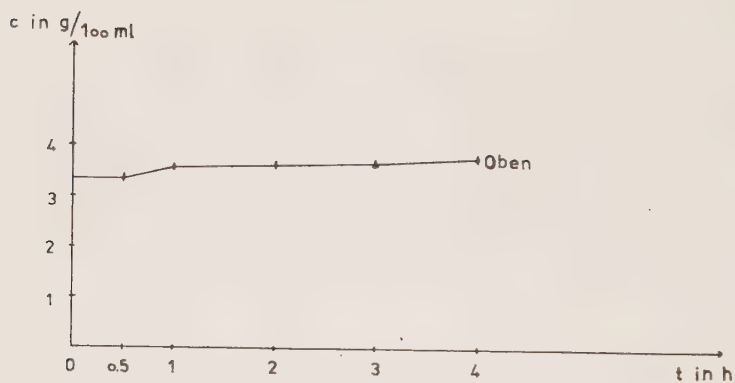


Abb. 15:—

Ibumin- Konzentration im Perfusat. Angabe der Mittelwerte.

Oberer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	7	11	12	13	21	22	$\bar{x}$
0 Std.	2,9	3,5	3,6	3,6	3,7	2,8	3,35
0,5 "	2,9	3,5	3,4	3,7	3,8	2,7	3,33
1 "	3,1	3,6	3,6	3,9	3,8	3,5	3,58
2 "	3,2	3,7	3,6	3,8	3,9	3,6	3,63
3 "	3,2	3,5	-	3,8	4,1	3,6	3,64
4 "	-	3,8	-	-	4,3	3,1	3,73

Mittlerer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	10	14	15	23	25	$\bar{x}$
0 Std.	3,8	3,5	3,6	2,7	3,3	3,38
0,5 "	3,6	3,4	3,6	2,6	3,1	3,26
1 "	3,7	3,5	3,7	2,8	3,1	3,36
2 "	3,8	3,6	3,7	2,7	2,7	3,30
3 "	3,8	3,4	3,8	2,8	2,8	3,32
4 "	3,5	-	4,2	-	2,6	3,43

Unterer Dünndarmabschnitt

Vers. Nr.	5	6	18	19	20	21	26	$\bar{x}$
0 Std.	-	3,7	-	3,3	2,8	3,3	3,4	3,30
0,5 "	-	4,1	-	3,3	2,8	3,4	3,2	3,36
1 "	-	3,8	-	3,3	2,7	3,4	3,0	3,24
2 "	-	3,7	-	3,4	2,6	3,3	3,0	3,20
3 "	-	3,9	-	3,4	2,7	3,3	-	3,33
4 "	-	3,5	-	3,5	3,0	-	-	3,33

Tab. 15: -

Meßwerte und Mittelwerte für Albumin in g/ 100 ml

4. D I S K U S S I O N

4. 1. METHODEN ZUM STUDIUM DER RESORPTIONSVORGÄNGE IM DARMS

Um die zahlreichen Möglichkeiten zum Studium von Resorptionsvorgängen im Darm, gleichzeitig aber auch die dabei auftretenden Probleme aufzuzeigen, wird nachfolgend ein kurzer Überblick über die wichtigsten Methoden gegeben. Grundsätzlich unterscheidet man in- vivo und in- vitro Methoden.

Zur ersten Gruppe gehören abgebundene Darmschlingen am narkotisierten und laparotomierten Versuchstier (4, 46, 47, 53, 74, 78), verschiedene Arten von Intubationen mit einer Sonde (1, 19, 22), sowie orale Applikationen von Testsubstanzen (10, 36, 54). Weitere Experimente können in Form von Bilanzstudien und Toleranztests (20), aber auch als Untersuchungen der Resorptionskapazität nach Darmresektion durchgeführt werden (38, 39). Alle diese Versuche haben den Vorteil, unter physiologischen Bedingungen stattzufinden.

Unbrauchbar sind sie dann, wenn verschiedene Faktoren ausgeschaltet werden sollen, wie etwa Schwankungen des Blutspiegels der zu untersuchenden Substanz (4), humorale oder nervale Einflüsse (40), Variation in Motilität und Passagegeschwindigkeit (9), die Reservoirfunktion des Magens (68), sowie die unrichtige und ungenaue Lokalisation der Sonde bei den Intubationsmethode (68).

1949 beschrieben Fisher und Parsons (28, 29) die in- vitro Methode des isolierten Darmsacks, dem durch das Lumen und auch über die Serosa mittels einer oxygenierten Flüssigkeit Sauerstoff zugeführt wurde. Es wurde entweder der Transport einer Substanz in die Flüssigkeit auf der Serosa- Seite gemessen, oder seine Akkumulation im Gewebe (2, 44, 50, 52).

Mit der Technik des umgestülpten isolierten Darmsacks brachten Wilson und Wisemann (79) einen wesentlichen Fortschritt für das Studium der Resorptionsvorränge. Durch das Umstülpen des Darmes wurden die Villi auf der Außenseite gespreizt, was eine bessere O_2 - Versorgung ermöglichte (44).

Auch bei der Verwendung von Darmringen und Gewebestücken in einem entsprechenden Inkubationsmedium (1, 8, 16, 21, 44, 58) konnten wichtige Informationen über die Resorption einzelner Substanzen gewonnen werden. Trotzdem bezweifeln andere Autoren (80, 70) derart gewonnene Ergebnisse aus folgender Gründen:

- Durch das von Wilson und Wisemann praktizierte Umstülpen des Darmes wird ein Trauma mit Schäden an der empfindlichen Mucosa erzeugt (24).
- Die für die Lebens- und Resorptionsfähigkeit des Darmes unerlässliche O_2 - Versorgung erfolgt unphysiologisch mittels einer oxygenierten Flüssigkeit und nicht durch das Blut (24, 30, 59).
- Die resorbierten Substanzen werden nicht auf dem Blutweg, sondern über die Flüssigkeit abtransportiert (17, 21, 24, 29, 35)

So bietet sich die extrakorporale, vaskuläre Perfusion isolierter Darmabschnitte als eine Möglichkeit an, die die Nachteile der obigen in- vitro Methoden vermeidet und gleichzeitig annähernd in- vivo Bedingungen ermöglicht. Sie wurde bereits am Ende des letzten Jahrhunderts von Cohnheim (18) beschrieben. Durch technische Verbesserungen an der Versuchsaapparatur und Verfeinerung der chirurgischen Möglichkeiten gelang es, die Überlebenszeit der perfundierten Darmsegmente deutlich zu verlängern. Bei Kavin (41) überlebten Rattendärme 1- 2 Stunden. Hohenleitner und Senior (35) experimentierten sogar bis zu 5 Stunden mit Hundedärmen.

Die vaskuläre Perfusion bietet eine Kontrolle über Druck, Flow und Passagegeschwindigkeit. Der Abtransport der resorbierten Substanzen und die O₂- Versorgung des Präparates erfolgen physiologisch auf dem Blutweg. Neben den genannten Vorteilen hat aber auch die vaskuläre Perfusion mit beträchtlichen Schwierigkeiten zu kämpfen, deren Auswirkungen bei der Interpretation der Ergebnisse nicht außer acht gelassen werden dürfen.

4. 2. PROBLEME BEI DER VASKULÄREN PERFUSION

4. 2. 1. Ischämiezeit

Die warme Ischämiezeit des Darmes ist praktisch zu vernachlässigen, da sofort nach dem Abklemmen des Präparates vom Blutkreislauf des Versuchstieres mit Na-Cl- Lösung perfundiert wurde. Die kalte Ischämiezeit betrug zwischen 20 und 30 Minuten. Eine Perfusion mit kalter Kochsalzlösung (4°C) während dieser Ischämie überstand der Darm besser, als eine Perfusion mit einer 21°C warmen Kochsalzlösung.

In der Literatur gehen die Angaben über die vertretbaren Ischämiezeiten weit auseinander. Lillehei (48, 49) stellte fest, daß der Darm bis zu 2 Stunden ohne O₂- Versorgung toleriert. Dagegen beobachteten andere Autoren (26, 58) bereits nach 10- 20 Minuten eine Senkung der Resorptionsleistung, was auf eine beginnende Insuffizienz der Mucosa hindeutete.

4. 2. 2. Versuchsanordnung und Versuchsaufbau

Die Versuchsanordnung war so konstruiert, daß der Darm möglichst physiologische Bedingungen in- vitro vorfand. Die Rollerpumpe erzeugte einen pulsierenden Blutstrom, der für die Mucosa weniger schädlich ist, als ein kontinuierlicher Strom (5, 33). Gleichzeitig wird hierbei eine bessere O₂- Versorgung gewährleistet (33). Blutzufuhr (Flow), Sauerstoffversorgung und Druck wurden auf physiologische Werte eingestellt. Die Literaturangaben hierfür schwanken in weiten Grenzen (12, 13, 31, 35, 40, 66, 72, 73, 74).

Wir wählten einen Flow von durchschnittlich 80 ml/ min, einen Druck zwischen 40 und 80 mm Hg und einen O₂- Fluß von 1l/ min.

Es war dennoch bei längerer Versuchsdauer nicht zu vermeiden, daß sich der Darm prall füllte und livide verfärbte, daß der Druck stetig anstieg, und das Blut hämolytisch wurde.

- Hauptsächlich der hyperosmolaren Resorptionslösung war es zuzuschreiben, daß der Darminhalt bei Versuchsende weit über seinen Ausgangswert gestiegen war. Es lag ein Wasserflux vom Perfusat zum Lumen vor (15, 23, 44, 81).
- Die livide Verfärbung, die immer von den Enden des Präparates ausging, war ein Ausdruck der nekrotischen Veränderungen der Zellen.
- Der Druckanstieg deutete auf eine gestörte Durchblutung, speziell auf einen erhöhten Gefäßwiderstand, hin.
- Für die Hämolyse waren mehrere Faktoren verantwortlich: Die Rollerpumpe " quetschte " die Erythrocyten durch mechanische Kompression des Schlauchsystems (7). Vergleichsweise geringe hämolytische Erscheinungen verursachten die verwendeten Silikonschläuche (71), wogegen an deren Verbindungsstücken durch die entstandenen Turbulenzen eine beträchtliche Erythrocyten-schädigung auftrat (71). Die Schaumbildung am Oxygenator und das deswegen verwendete Anti- Foam- Spray¹

1. Dow Corning Corporation, Midland U.K.A

ist für einige Autoren der Hauptgrund für die Hämolyse (27, 60). Hohenleitner (35) macht zusätzlich noch auf die besondere Empfindlichkeit der Hunde- Erythrocyten aufmerksam.

Trotzdem beobachteten wir bei unseren Experimenten erst dann eine verstärkte Hämolyse, wenn der Druck unphysiologisch angestiegen war, und der Darm livide verfärbt und prall gefüllt war. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Versuche abgebrochen, da offensichtlich Bedingungen vorlagen, die die Meßergebnisse stark verfälscht hätten.

4. 2. 3. Lebensfähigkeit des Darmes

Hohenleitner und Senior (35) fordern 3 Kriterien für die Lebensfähigkeit des Darmes:

- Motilität
- Unterschiedliche Farbe des arteriellen und venösen Blutes
- Konstanter O_2 - und Glucose- Verbrauch und möglichst geringe Lactatproduktion

Grenier (33) postuliert darüberhinaus einen normalen Gefäßwiderstand, was einem konstanten, physiologischen Druck entspricht.

Da es uns nicht möglich war, den O_2 - oder Glucoseverbrauch, sowie die Lactatproduktion zu messen, und die Motilität des Darmes durch die Gaben des Spasmolytikums Eupaverin forte¹ nicht zu beobachten war, stützten wir

uns auf die Kriterien des normalen Gefäßwiderstandes und des Unterschiedes in der Farbe des arteriellen und venösen Blutes. Dabei ließ sich eine durchschnittliche Überlebenszeit des Präparates von 3 Stunden feststellen.

Zieht man neben den obigen Problemen noch in Betracht, daß die Denervierung des Darmes, das Fehlen endokriner Sekretionsmechanismen und die Durchtrennung der Lymphbahnen einen Einfluß auf die Resorption haben (33, 59 80, 62), so muß man die gewonnenen Ergebnisse mit der gebotenen Vorsicht interpretieren. Ebenso ist der Vergleich mit der einschlägigen Literatur oder die Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen nur mit den nötigen Einschränkungen möglich.

Grundsätzlich ist jedoch die extrakorporale, vaskuläre Darmperfusion eine geeignete Methode, am Überlebenden Darm Resorptionsstudien durchzuführen (33, 35, 41, 55, 56).

4. 3. DISKUSSION DER GEWONNENEN ERGEBNISSE

Davenport (27) nimmt an, daß Kalium immer in Richtung seines elektrochemischen Gradienten bewegt wird. Es liegen dabei ein Flux vom Lumen zum Blut und ein Flux vom Blut zum Lumen vor. Die Differenz zwischen beiden stellt den Nettoflux, also die eigentliche Resorption dar. Dieser führt zur Isotonie der intra- und extraluminalen Konzentration. Fisher konnte noch kein Beweis für die Beteiligung eines aktiven Transportmechanismus erbracht werden (23).

Unsere Versuchsergebnisse gehen mit diesen Angaben annähernd konform. Da bei uns die intraluminale Kaliumkonzentration größer als die extraluminale war, kann man den Anstieg der Resorptionskurven nach 3 Stunden auf über das Doppelte des Ausgangswertes als Konzentrationsausgleich zwischen Lumen und Blut deuten. Dabei zeigt die von uns gewonnene Resorptionstopographie, daß der mittlere Darmabschnitt die größte Resorptionsleistung erbringt. Der untere erreicht 91%, der obere 89% davon. Das läßt den Schluß zu, daß Kalium vom gesamten Dünndarm nahezu in gleichen Mengen aufgenommen werden kann.

Nicht zu vernachlässigen ist bei unseren Versuchen der erhöhte Serum- Kaliumspiegel infolge auftretender hämolytischer Erscheinungen (69). Der steile Anstieg der 4- Stunden- Werte, der besonders für den mittleren Darmabschnitt deutlich ausgeprägt ist, zeigt den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Serum- Kaliumspiegel und dem Auftreten ödematöser und nekrotischer Erscheinungen am Darm. Die Werte bis 3 Stunden dürften davon jedoch nur geringfügig beeinflußt worden sein.

Die Resorption von Kalzium verläuft als zweistufiger Prozeß (6, 23, 25, 63):

- Die passive Diffusion durch die Membran der Mikrovilli vom Lumen in die Zelle aufgrund eines Konzentrationsgradienten.
- Der aktive Transport aus der Zelle gegen einen Konzentrationsgradienten.

Avioli (6) schreibt darüberhinaus, daß die Kalziumresorption in geringem Maße auch nur durch passive oder geförderte Diffusion erfolge. Es besteht weiterhin ein direkter Bezug zwischen der Resorptionsrate und der angebotenen Menge (23, 38, 61). Schließlich beeinflusst auch noch der Bedarf des Körpers die Kalziumresorption (23, 45).

Bei unseren Versuchen war nur eine geringe Resorption von Kalzium zu beobachten, obwohl in der Resorptionslösung genügend angeboten wurde. Der Hauptgrund hierfür dürfte das Fehlen der Regulationsfaktoren für den aktiven Transport sein. Dabei handelt es sich um Vitamin D (23, 32, 43, 64), Parathormon (23, 45, 61), Gallensäuren und Gallensalze (3, 14, 34, 67, 70, 82). Die Zugabe von 3- 4 ml Mundegalle bei 6 Versucher änderte nichts an der geringen Resorption. Es läßt sich daher vermuten, daß speziell Vitamin D und Parathormon für die Kalziumresorption verantwortlich sind (15). Die aus unseren Ergebnissen gewonnene Resorptionstopographie läßt somit nur mit den

nötigen Einschränkungen zu betrachten. Sie zeigt, daß Kalzium hauptsächlich im oberen Dünndarmabschnitt resorbiert wird. Das ginge konform mit den Feststellungen vieler Autoren, die eine Abnahme der Resorptionskapazität von den proximalen zu den distalen Dünndarmabschnitten beobachteten (6, 23, 25, 34, 63).

Die Resorptionstopographie von anorganischem Phosphat zeigt dagegen eine Steigerung der Resorptionsrate von proximal nach distal. Der 3- Stundenwert für den unteren Darmabschnitt liegt doppelt so hoch wie sein Ausgangswert. Husemann (38) beobachtete, daß Phosphat vom gesamten Dünndarm in annähernd gleichen Mengen aufgenommen werden könne. Zum selben Ergebnis kommt auch Davenport (23), der eine Resorption durch passive Diffusion vermutet. Durch das Fehlen von Vitamin D und Parathormon bei unseren Versuchen ist unsere Resorptionstopographie nur mit Zurückhaltung zu interpretieren. Unbestritten bleibt jedoch, daß eine Nettoresorption stattfand. Ein vielleicht zu vermutender Zusammenhang zwischen Kalzium- und Phosphatresorption konnte nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse von Natrium und Chlorid werden gemeinsam diskutiert, da die beiden Parameter eng miteinander korrelieren. So ist zumindest ein Teil der Chloridresorption lediglich eine Folge der Natriumresorption im Sinne des Gesetzes der elektrischen Neutralität von Lösungen (23). Natrium kann gegen einen elektrochemischen Gradienten resorbiert werden, was die Existenz einer Natrium- Pumpe

in der Mucosa vermuten läßt (23). Dabei ist im Jejunum infolge der hohen aeroben Glykolyserate die Resorption größer als im Ileum, wo sie aber auch unter anaeroben Bedingungen stattfindet.

Die Nettoresorption ist dabei die Differenz der Fluxe vom Lumen zum Blut und vom Blut zum Lumen. Oberhalb einer Schwellenkonzentration von 40 mval/ l im Lumen ist der Nettotransport vom Lumen zum Blut gerichtet (23). Daß bei unseren Versuchen die Meßwerte für Natrium und Chlorid lediglich im Normbereich schwanken, liegt an der Zusammensetzung der als Resorptionslösung verwendeten Berodiät¹. Sie enthielt als kochsalzarme Diät nur 30 mval/ l Natrium. Dieser Wert liegt unter der von Davenport (23) angegebenen intraluminalen Minimalkonzentration von 40 mval/ l. So konnte die Existenz einer Natriumpumpe nicht nachgewiesen werden. Wir beobachteten auch keine deutlich sichtbare Resorption von Natrium und Chlorid. Aus den erstellten Resorptionstopographien geht hervor, daß sowohl für Natrium, als auch für Chlorid der obere Darmabschnitt noch die größte Resorptionsfähigkeit aufweist.

Das Fehlen der proteolytischen Enzyme aus dem Pankreassekret spielt bei unseren Versuchen zur Proteinresorption vermutlich nur eine unwesentliche Rolle. Für die Eiweißresorption nötige Enzyme werden von der Mucosa selbst gebildet und gewährleisten so eine genügende hydrolytische Aktivität (23, 77). Darüberhinaus können mittels eines

1. Boeringer, Ingelheim

spezifischen Transportsystems auch Oligopeptide aufgenommen und anschließend intrazellulär hydrolytisch gespalten werden (17, 53). Die Zunahme der Proteinkonzentration im Perfusat kann dabei mehrere Gründe haben:

- Aufnahme intakten Proteins (75, 76).
- Verlust der Barriere- Funktion der Mucosa für Makromoleküle infolge des chirurgischen Traumas (57) und der zunehmenden Hypoxie (77).
- Verlust der Mucosa- Barriere durch eine hyperosmolare Resorptionslösung (11).
- Neusynthese von Protein durch den Darm mit anschließender Abgabe ans Blut (51, 80).

Diese quantitativ nicht genau erfaßbaren Einflüsse müssen bei der Interpretation der Versuchsergebnisse berücksichtigt werden. Da sie aber bei allen drei Darmabschnitten in gleicher Weise zu beobachten sind, ist dennoch ein Vergleich der Abschnitte untereinander gestattet.

Der deutlichste Anstieg der Proteinkonzentration im Serum kann bei unseren Versuchen im oberen Darmabschnitt festgestellt werden. Der 3- Stunden- Wert liegt hier um 20% über seinem Ausgangswert. Beim unteren Darmabschnitt ist ein weniger ausgeprägter Anstieg vorhanden. Die Werte des mittleren Abschnittes schwanken lediglich in engen Grenzen um ihren Ausgangswert. Bei Albumin ist nur im oberen Darmabschnitt eine Resorption zu beobachten.

In der Literatur liegen unterschiedliche Ergebnisse über die Proteinresorption vor. Nach Applikation einer Proteindosis ist die Resorption nach 50 bis 100 cm Jejunum beendet (10, 65, 69). Im Gegensatz dazu legen Untersuchungen, die nach experimenteller oder therapeutischer Darmresektion durchgeführt wurden, den Schluß nahe, daß zur Aminosäuren- und Proteinresorption das Ileum nötig sei (20, 39).

Es liegt daher die Vermutung nahe, daß die Proteinresorption in den proximalen Dünndarmabschnitten stattfindet, die distalen jedoch eine Art funktioneller Reserve darstellen (9). Die von uns erstellte Resorptionstopographie für Gesamteiweiß könnte man mit den nötigen Einschränkungen als eine Bestätigung dieser These ansehen.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

- Es wurden 18 extrakorporale, vaskuläre Perfusionen mit 60 cm langen Dünndarmabschnitten von Hunden ausgewertet.
- Im Schnitt überlebte das isolierte Darmsegment 3 Stunden. Kriterien für seine Lebensfähigkeit waren die Morphologie des Präparates und der Farbunterschied zwischen dem arteriellen und venösen Blut während der Perfusion.
- Für Kalium, Kalzium, Phosphat, Chlorid, Natrium, Albumin und Gesamteiweiß wurde das Resorptionsverhalten untersucht.
- Bei Kalium konnte für alle drei Darmabschnitte eine nahezu gleichgroße Resorptionsfähigkeit festgestellt werden. Kalzium, Chlorid und Natrium wurden im oberen Darmabschnitt am besten resorbiert, während für Phosphat der untere Darmabschnitt die größte Resorptionskapazität zeigte. Gesamteiweiß und Albumin wurden im oberen Darmabschnitt am besten aufgenommen.
- Grundsätzlich wurde die Methode der extrakorporalen, vaskulären Perfusion isolierter Darmabschnitte für geeignet befunden, Resorptionsstudien in- vitro durchzuführen.

. I T T E R A T U R V E R Z E I C H N I S _

1. LINTS. A. , Morse E. I.

Intestinal transport of dipeptides in man:
relative importance of hydrolysis and intact
absorption.

J. Clin. Invest. 50, 2266/ 1971

2. AGAR W. T. , Hird F. J. R. , Sidhu G. S.

The uptake of amino acids by the intestine.
Biochim. Biophys. Acta 14, 80/ 1954

3. ATKINSON R. M. , Nordin B. E. C. , Sherlock S.

Malabsorption and bone disease in prolonged
obstructive jaundice.

Quart. J. Med. 25, 299/ 1956

4. ATKINSON R. M. , Parsons B. J. , Smyth D. H.

The intestinal absorption of glucose.
J. Physiol. 135, 581/ 1957

5. AUSTEN W. G. , Mc Laughlin E. D.

In vitro small bowel perfusion.
Surg. Forum 16, 359/ 1965

6. AVIOLI I. V.

Intestinal absorption of Calcium.
Arch. Intern. Med. 129/ Feb. 1972

7. LEBNSTEIN E. , Gleason L. R.

Factors influencing hemolysis with roller pumps.
Surgery 61, 432/ 1967

8. JUBIER J. , Crane R. K.

Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars. The influence of several cations and anions on the active transport of sugars, in vitro, by various preparations of hamster small intestine. Biochim. Biophys. Acta 59, 78/ 1962

9. ROOTE C. C.

Effect of location along the small intestine on absorption of nutrients.

Handbook of Physiology, Section 6, Vol. 3, 1513, Williams and Wilkins, Baltimore 1968

10. LÖFGSTRÖM P. , Dahlquist A. , Lundh G. , Sjövall J.

Studies of intestinal digestions and absorption in the human.

J. Clin. Invest. 10, 1521/ 1957

11. LOTT K. , Kottmeier D. K. , Adamsons J. , Fitzgerald J. , Brandwein G. , Mc Nally E. F. , Dennis C.

Small bowel injury as a factor in the dumping syndrome.

Surgery 62, 572/ 1967

12. LUCETT T. G. , Vost H.

The gaseous metabolism of the small intestine.

Part 1: The gaseous exchanges during the absorption of water and dilute salt solutions.

J. Physiol. , London 40, 175/ 1910

13. LUCETT T. G. , Collins W. C. , Lalliberton W. D.

The gaseous metabolism of the small intestine.

Part 2: The gaseous exchanges during the absorption of Witte's pentone.

J. Physiol. , London 40, 173/ 1910

14. EUCHEINDER W. C. , Kern R.

Blood calcium deficiency in experimental obstructive jaundice.

Amer. J. Physiol. 80, 273/ 1927

15. BUDDECKE E.

Grundriß der Biochemie

De Gruyter, Berlin 1974

16. BURSTON D. , Addison J. M. , Matthews D. M.

Uptake of dipeptides containing basic and acidic amino acids by rat small intestine in vitro.

Clin. Sci. 43, 823/ 1972

17. CASPARY W. F.

Resorption von Kohlehydraten und Protein im Dünndarm unter normalen und krankhaften Bedingungen. Habilitationsschrift, Göttingen 1973

18. COHNHEIM O.

Versuche am isolierten überlebenden Dünndarm.

Z. Biol. 38, 419/ 1899

19. COOK G. C. , Snook C. R.

Site of glucose absorption from the intestine of Zambian African subjects.

Am. J. Clin. Nutr. 27, 91/ 1974

20. CRAFT J. L. , Geddes D. , Hyde C. W. , Wise J. W. , Mathews D. M.

Absorption and malabsorption of glycine and glycin peptides in man.

Gut 9, 425/ 1968

21. CRANE R. K. , Mandelstamm P.

The active transport of sugars by various
preparations of hamster intestine.

Biochim. Biophys. Acta 45, 460/ 1960

22. CUMMINGS A. J. , Jussila R.

Comparison of glucose absorption rates in the
upper and lower human small intestine.

Gastroenterologie 29, 982/ 1955

23. DAVENPORT H. W.

Physiologie der Verdauung

Schattauer Verlag, Stuttgart 1971

24. DUPOIS R. S. , Vaughan G. D. , Roy C. C.

Isolated rat small intestine with intact circulation.

In: Organ perfusion and preservation, edited by

J. C. Norman 863 Appleton- Century- Crofts N. Y.

1968

25. EWE K.

Die intestinale Calcium- Resorption und ihre
Störungen.

Klin. Wochr. 52, 57/ 1974

26. FYAL Z. , Manax W. G. , Bloch J. H. , Jillehei R. C.

Successful in vitro preservation of the small
bowel, including maintenance of mucosal integrity
with chlorpromazine, hypothermia and hyperbaric
oxygenation.

Surgery 57, 259/ 1965

27. FERBERS E. W. , Kirklin J. W. , Rochester M. D.
Studies of hemolysis with a plastic- sheet bubble
oxygenator.
J. Thor. Surg. 36, 23/ 1958
28. FISHER R. B. , Parsons D. S.
A preparation of surviving rat small intestine
for the study of absorption.
J. Physiol. 110, 36/ 1949
29. FISHER R. B. , Parsons D. S.
Glucose absorption from surviving rat small intestine.
J. Physiol. 110, 281/ 1950
30. FÖRSTER H. , Menzel B.
Untersuchungen der intestinalen Glucoseresorption
bei künstlich erhöhter Blutglucosekonzentration.
Z. Ernährungswiss. 11, 10/ 1972
31. GEEBER W. F.
Quantitative measurement of blood flow in various
areas of small and large intestine.
Am. J. Physiol. 198, 985/ 1960
32. GREAVES J. D. , Schmidt C. I. A.
Studies of calcium and phosphorus in bile- fistula
dogs.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 29, 373/ 1932
33. GRENIER J. F. , Dauchel J. , Eloy M. R.
Extracorporeal perfusion of excised canine small
bowel segments.
Digestion 10, 82/ 1974

34. THOMSON M. C.

Calcium- Intestinal- Absorption

Biomembranes 4B, 793/ 1974

35. FOLLETTER F. J. , Senior J. F.

Metabolism of canine small intestine vascularly
perfused in vitro.

J. App. Physiol. 26/ 1, 119/ 1969

36. HOLMES J. H. , Bayley H. S. , Leadbeater F. A. ,
Forney E. D.

Diets for protein in small and large intestine
of the rat.

Br. J. Nutr. 32, 479/ 1974

37. KOTMIRI J. J.

Diät bei Übergewicht und gesunde Ernährung.

Georg- Thieme- Verlag, Stuttgart 1972

38. HUGELANN L.

Die chirurgische Therapie von Adipositas und
Hyperlipidämie.

Verlag Gerhard Witzstrock GmbH/ Pader- Borden 1975

39. JOHNSON L. M. , Stewart J. H. , Evans E. A. , Lott C. C.

On the use of tritium- labelled albumin for
studies of intestinal absorption.

Gut 5, 346/ 1964

40. JOHNSON F. C.

Anterculation of intestinal blood flow.

Am. J. Physiol. 199, 311/ 1960

41. KAVIN H. , Levin N. W. , Stanley M. N.
Isolated perfused rat small bowel technic,
studies of viability, glucose absorption.
J. Appl. Physiol. 22, 604/ 1967
42. KEHAYOGIOU A. K. , Holdsworth C. D. , Agnew J. E. ,
Whelton M. J. , Sherlock S.
Bone disease and calcium absorption in primary
biliary cirrhosis with special reference to
vitamin D therapie.
Lancet 1, 715/ 1968
43. KEHAYOGIOU A. K. , Williams H. S. , Whimster W. F. ,
Holdsworth C. D.
Calcium absorption in the normal, bile- duct ligated,
and cirrhotic rat, with observations on the effect
of long- and medium- chain triglycerids.
Gut 9, 597/ 1968
44. KEIDEL W. D.
Kurzgefäßtes Lehrbuch der Physiologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1975
45. LEAKERKERKER J. F. F.
Calciumabsorption- measurement with application
in clinical problems.
Drukkerij Jan Haan E. V.- Groningen/ 1972
46. LEVINSON R. A. , Englert jr. E.
Small intestinal absorption of simple sugars
and water in the cat.
Experienta 26, 262/ 1970

47. LICHTENSTEIN B. , Winne D.

The influence of blood flow on the absorption
of 3- o- methylglucose from the jejunum of the rat.
Naunyn- Schmiedebergs Arch. Pharmacol.279, 153/ 1972

48. LILJEHEI R. C. , Idezuki, Feemster

Transplantation of stomach, intestine and pancreas:
experimental and clinical observations.
Surgery 62, 721/ Oct. 1967

49. LILJEHEI R. C. , Goldberg S. , Goott E. , Longerheam K.

The present status of intestinal transplantation.
Am. J. Surg. 105, 58/ 1963

50. LIN E. C. C. , Wilson T. H.

Transport of l- tyrosine by the small intestine
in vitro.
Am. J. Physiol. 199, 127/ 1960

51. MATTHEWS D. M. , Laster I.

Absorption of protein digestion products. A review.
Gut 6, 411/ 1965

52. NATHANS D. , Tapley D. F. , Ross J. E.

Intestinal transport of amino acids studied in
vitro with l- (¹³¹ J)- monojod- tyrosine.
Biochim. Biophys. Acta 41, 271/ 1960

53. NEWBY H. , Smyth D. E.

Intracellular hydrolysis of dipeptides during
intestinal absorption.
J. Physiol. 152, 367/ 1960

54. NIXON E. , Mawer G. E.

The digestion and absorption of protein in man.

1. The site of absorption

E. J. Nutr. 24, 227/ 1970

55. OCHSENFARTH H.

The viability of the vascularly perfused jejunal loop of the rat and its significance for the drug absorption.

Naunyn- Schmiedebergs Arch. Pharm. 282 Suppl. 282,
R 71/ 1974

56. ÖHNELL R.

The artificially perfused mammalian intestine as a useful preparation for studying intestinal absorption.

J. Cell. Comp. Physiol. 13, 155/ 1939

57. RHODES R. S. , Karnovsky M. J.

Loss of macromolecular barrier function associated with surgical trauma to the intestine.

Lab. Invest. 25, 220/ 1971

58. ROBINSON J. W. L. , Antonioli J. A.

The intestinal response to ischaemia.

Naunyn- Schmiedebergs Arch. Pharm. 255, 178/ 1966

59. ROESE H. F.

Methoden zum Studium der Physiologie und Pharmakologie des künstlich durchbluteten Säugetierdarms.

Arch. Ges. Physiol. 266, 171/ 1930

60. PADL' s .

Studies in extracorporeal circulation.

Padl' s Forlag Kopenhagen, Aarhus, Odense/ 1973

61. PADL' s .

Die Calciumresorption

Dtsch. Med. Wchnschr. 95, 398/ 1970

62. DALFRIO R. A. , Jijima K. , Healey W. V.

Extracorporeal perfusion of excised sigmoid colon segments.

Surg. Gyn. Ob. 122, 767/ 1966

63. SCHACHTER D. , Dowdle E. E. , Schenker E.

Accumulation of Ca^{45} by slices of the small intestine.

Amer. J. Physiol. 198, 275/ 1960

64. SCHACHTER D. , Finkelstein J. D. , Kowarski S.

Metabolism of vitamin D.

1. Preparation of radioactive vitamin D and its intestinal absorption in the rat.

J. Clin. Invest. 43, 787/ 1964

65. SCHMIDDEL H. , Sunder- Plassmann I.

Zur Lokalisation der Eiweißresorption im Magen-Darmtrakt. Tierexperimentelle Untersuchungen mit ^{35}S - markiertem Pankreasweiß.

lin. Wchnschr. 71, 545/ 1953

66. SCOTT J. I. , Dabney J. M.
Relation of gut motility to blood flow in the
ileum of the dog.
Circ. Res. 15, Suppl. I. 234/ 1965
67. SEIDEL H.
Permanente Gallenfistel und Osteoporose beim
Menschen.
Münch. Med. Wchnschr. 572, 2034/ 1910
68. SHAY H. , Gershon- Cohen J. , Fels S. S. , Munro F. L.
The fate of ingested glucose solutions of various
concentrations at different levels on the small
intestine.
Am. J. Dig. Dis. 7, 456/ 1940
69. SIEGENTHALER W.
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag, Stuttgart/ 1970
70. SNAPPER I. , Seely R. , Falk S. , Feder I.
Osteomalacia in New York
Ann. Intern. Med. 41, 893/ 1954
71. STEWART J. W. , Sturridge M. D.
Hemolysis caused by tubing in extracorporeal
circulation.
Lancet 1, 340/ 1959
72. TEXTER E. (. jr.
Small intestinal blood flow.
Am. J. Digest. Dis. 8, 587/ 1963

73. VARRO V. , Csernay L. , Blaho G. , Szarvas F.

A simple method for the simultaneous recording of blood flow and absorption in isolated segments of dog intestine.

Am. J. Digest. Dis. 9, 138/ 1964

74. VARRO V. , Blaho G. , Csernay L. , Jung I. , Szarvas F.

Effect of decreased local circulation of the absorptive capacity of a small intestinal loop of the dog.

Am. J. Digest. Dis. 10, 170/ 1965

75. WARSPAW A. L. , Walker A. W. , Cornell R. , Isselbacher K. J.

Small intestinal permeability of macromolecules.

Transmission of horseradish peroxydase into mesenteric lymph and portal blood.

Lab. Invest. 25, 675/ 1971

76. WARSHAW A. L. , Walker A. W. , Isselbacher K. J.

Protein uptake by the intestine: evidence for absorption of intact macromolecules.

Gastroenterologie 66, 987/ 1974

77. WIKSTRÖM S.

Propulsive gastrointestinal motility in regional and graded ischemia of the small bowel.

Acta Chir. Scand., Suppl. 385/ 1968

78. WILLIAMS J. H. , Mayer M. , Jacobson E. D.

Relationship of mesenteric blood flow to intestinal absorption of carbohydrates.

J. Lab. Clin. Med. 63, 853/ 1964

79. WILSON T. H. , Wisemann G.

The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface.

J. Physiol. 123, 116/ 1954

80. WINDMÜLLER H. G. , Spaeth A. E.

Fat transport and lymph and plasma lipoprotein biosynthesis by isolated intestine.

J. Lipid. Res. 13, 92/ 1972

81. WIME D.

Der Einfluß der Durchblutung auf die Wasser- und Salzresorption im Jejunum der Ratte.

Naunyn- Schmiedebergs Arch. Pharm. 265, 425/ 1970

82. WISNER F. P. , Whipple G. H.

Variations in output of bile salts and pigments during 24 hour periods.

Amer. J. Physiol. 60, 119/ 1922

Herrn Prof. Dr. F. P. Gall, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, danke ich für die Erlaubnis, an seiner Klinik die Untersuchungen durchführen zu dürfen.

Meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. B. Fuxe mann schulde ich besonderen Dank für die Überlassung des Themas und die freundlichen Ratschläge bei der Durchführung der Versuche.

Auch bei Herrn Dr. P. Krozek, der den operativen Teil der Experimente durchführte, möchte ich mich bedanken.

Herzlichen Dank an Herrn H. Kraus vom Stoffwechsel- Labor für seine tatkräftige Unterstützung und freundschaftliche Beratung bei unserer Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. H. T. Schulz, Herrn Dr. P. Zirngibl, Herrn cand. med. E. Bindig und beim Personal des Tierstalles für deren Hilfe.

L E B E N S L A U F

Am 1. 12. 1954 wurde ich als Sohn des technischen Angestellten Leonhard Kupfer und seiner Frau Betty geb. Leiminger in Nürnberg geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Altenthann. Im Juni 1974 machte ich das Abitur am Leibniz- Gymnasium in Altdorf bei Nürnberg. Im März 1975 erfolgte die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Universität Erlangen- Nürnberg. Im Juni 1980 beendete ich das Studium der Zahnmedizin mit der zahnärztlichen Prüfung.

